



TITLE:

小員環の特性を活用した生物活性分子の合成及び新規反応の開発(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

有地, 法人

CITATION:

有地, 法人. 小員環の特性を活用した生物活性分子の合成及び新規反応の開発. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18913>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2016/03/22に公開; 許諾条件により要旨は2015/06/22に公開; 許諾条件により本文は2018-08-01に公開

| | | | |
|------|-------------------------------|----|-------|
| 京都大学 | 博士 (薬科学) | 氏名 | 有地 法人 |
| 論文題目 | 小員環の特性を活用した生物活性分子の合成及び新規反応の開発 | | |

(論文内容の要旨)

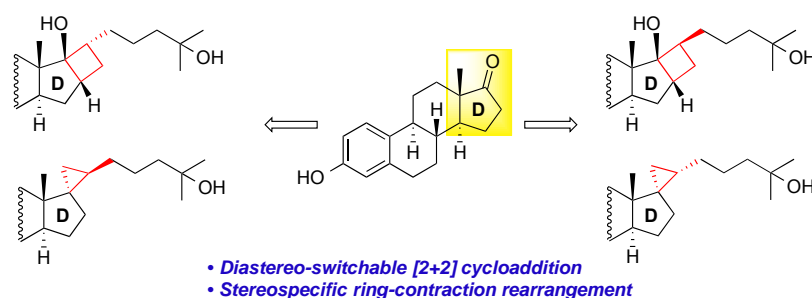
【背景】

小員環化合物はその歪みに由来して、他の員数の環状化合物にはない独特な性質を持つ。しかしながら小員環化合物の実用的合成法は限られていることもあり、その有用性はこれまで十分には開拓されていなかった。そこで当研究室では、四員環化合物の新規合成法の開発に取り組み、シリルエノールエーテルと不飽和エステルとの触媒的[2+2]環化付加反応を以前に報告した。この方法を用いれば、シクロブタン及びシクロブテン類を簡便且つ大スケールで合成できる。この反応の開発を契機として、小員環の有用性を拡張すべく、以下の研究を展開した。

【本論】

[2+2]環化付加及び環縮小転位を利用した小員環を有するステロイド誘導体の合成

創薬研究において活性の増強や副作用の乖離を狙い、生物活性物質に不飽和結合や環構造を導入して、その配座を固定化する戦略は広く用いられる。本研究ではステロイドをモデル化合物とし、その配座固定化に独特で剛直な小員環を利用することを考えた。当研究室で開発した[2+2]環化付加及びシクロブタノールの環縮小転位を利用して、四員環及び三員環をそれぞれD環に導入した。この[2+2]環化付加では、反応温度によってシクロブタンの*cis*体と*trans*体の生成比が完全に逆転することを見出し、両ジアステレオマーを作り分けた。加えて環縮小転位は立体特異的に進行するため、スピロシクロプロパンの両ジアステレオマーも得られた。以上のように本合成戦略を用いると、小員環を有するステロイド誘導体の各ジアステレオマーを立体分岐的に合成できる。

Scheme 1. 小員環を有するステロイド誘導体の立体分岐的合成

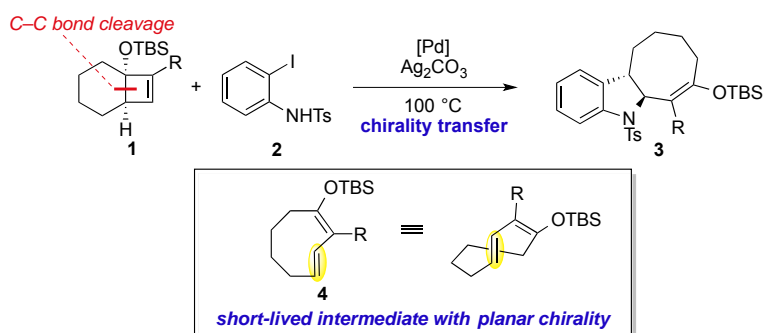
面性不斉短寿命中間体を経由する縮環シクロブテンの環拡大反応

近年、小員環化合物の炭素-炭素結合を切断する過程を積極的に取り入れたアプローチで分子骨格を形成する反応の開発が、国内外で精力的に行われている。しかしながら、当研究室の方法で容易に合成できる縮環シクロブテンを基質とした反応は、ほとんど報告例がなかった。その中で、縮環シクロブテンの核間位炭素-炭素結合の切断を組み込んだ反応を開発できれば、一般的に分子内閉環反応での合成が困難な中員環骨格を効率的に形成できる手法となるのではないかと考えた。

検討の結果、縮環シクロブテン**1**とヨウ化アリール**2**を、パラジウム触媒及び炭酸銀存在下100 °Cに加熱すると、中員環が縮環したインドリン**3**が得られることがわかった。反応機構を詳細に調べたところ、本反応は**1**の熱的4 π 電子環状反応により生じる*cis,trans*-シロキシジエン**4**を経由していることが明らかになった。この中間体**4**は高度に歪んでいるため、**1**を再生する閉環反応が非常に速い短寿命中間体である。この短寿命中間体を中員環合成に利用した点が、本反応の特徴である。

次に、短寿命中間体**4**の面性不斉に注目した。ある種の*trans*-シクロアルケンは、面性不斉を有することが知られている。例えば*trans*-シクロオクテンは、室温でも両エナンチオマーが安定に存在することができる。*trans*-オレフィンを有する**4**が持ち得る面性不斉を介して、原料**1**のキラリティーが生成物**3**へと転写されることを期待し、光学活性な原料**1**を用いて本反応を行った。短寿命中間体**4**を生じる**1**の熱的4 π 電子環状反応によって、不斉中心が全て消失するものの、生成物**3**のキラリティーは保持されるという興味深い現象を確認した。

Scheme 2. 面性不斉短寿命中間体を経由する縮環シクロブテンの環拡大反応



(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、独自性の高い小員環構築とその展開研究についてまとめている。論文の前半では、[2+2]付加環化反応に逆反応があることを明らかとし、それを基盤としたジアステレオマーの選択的合成法を開発した。さらに、シクロブタンからシクロプロパンへの転位反応と組合せることで小員環骨格を含むステロイド誘導体の合成に展開し、活性が弱いながらも選択的なビタミンD受容体アゴニスト活性を持つ化合物の創出に至った。本研究は、精密有機合成に基づく創薬研究として重要な試みであると評価される。

後半では縮環シクロブテンの特異な反応の開発を検討し、短寿命中間体のシクロアルカジエンを経る中員環合成に成功した。さらに、*trans*-シクロアルカジエンの面性不斉に着目した不斉記憶型反応に展開し、非常に独創性の高い不斉合成法を見出すに至っている。

論文は申請者が実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として十分に認められる形として出来上がっている。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成27年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 平成27年 6月 22日以降